

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
13 mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/039468 A2**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **B01D**(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/003227(22) Date de dépôt international :  
29 octobre 2003 (29.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/13536 29 octobre 2002 (29.10.2002) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **NO-  
VASEP** [FR/FR]; Site Eiffel, Boulevard de la Moselle, BP  
50, F-54340 Pompey (FR).

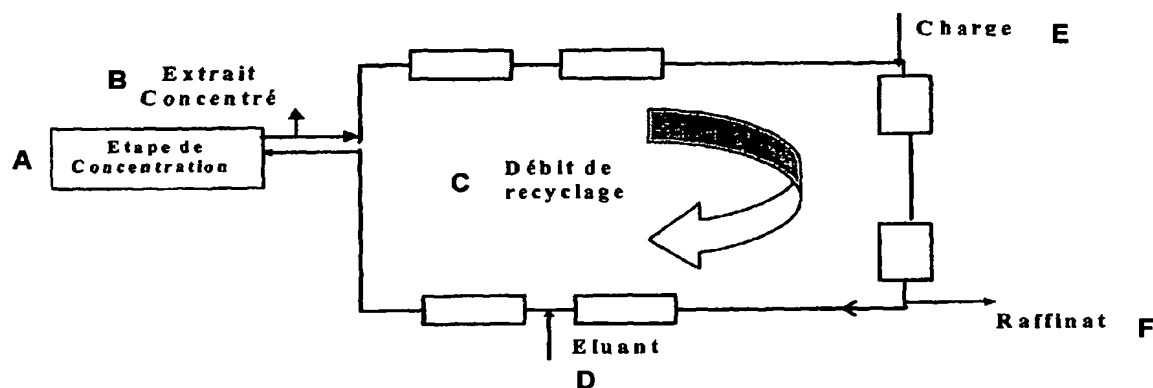
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BAILLY,**Michel [FR/FR]; D13 boulevard Joffre, F-54000 Nancy  
(FR). **NICOUD, Roger-Marc** [FR/FR]; 3, rue de l'Ar-  
mée Patton, F-54690 Lay-St-Christophe (FR). **ADAM,**  
**Philippe** [FR/FR]; 42, rue de la Justice, F-54320 Max-  
eville (FR). **LUDEMANN-HOMBOURGER, Olivier**  
[FR/FR]; 4, chemin de la Botte, F-54230 Chavigny (FR).(74) Mandataires : **POCHART, François** etc.; Cabinet  
Hirsch-Pochart, 34, rue de Bassano, F-75008 Paris (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CHROMATOGRAPHY COMPRISING A CONCENTRATION STEP

(54) Titre : PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION



**A...CONCENTRATION STEP**  
**B...CONCENTRATED EXTRACT**  
**C...RECYCLING FLOW**  
**D...ELUTING AGENT**  
**E...FEED**  
**F...RAFFINATE**

(57) Abstract: The invention concerns a method for multiple-column chromatographic separation producing at least two fractions, comprising the following steps: in output of the extract, zone I, or the raffinate zone, zone III: (i) drawing at least part of the output flow of said zone; (ii) concentrating said part; and (iii) re-injecting at least partly said concentrated part. The invention also concerns a device for implementing said method.

[Suite sur la page suivante]



eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

**Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**(57) Abrégé :** L'invention a pour objet un procédé de séparation par chromatographie multicolonne produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes, en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III : (i) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ; (ii) on concentre cette partie ; et (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée. L'invention a encore pour objet un dispositif de mise en œuvre de ce procédé.

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CHROMATOGRAPHIE  
INTEGRANT UNE ETAPE DE CONCENTRATION

5        La présente invention concerne un procédé et un dispositif de chromatographie, qui permet une productivité améliorée.

      La chromatographie préparative est utilisée comme procédé de purification de mélanges en particulier pharmaceutiques. Par exemple, les procédés de chromatographie actuels peuvent  
10 être schématisés comme la séparation de deux ou plusieurs "composants" d'une charge ou mélange à purifier. On obtient, à l'aide d'un solvant et d'un lit chromatographique, deux ou plusieurs fractions. Selon un mode particulier, on produit deux fractions, l'une avec un premier "composant" et l'autre  
15 avec un second "composant". Un des deux, et plus rarement les deux, composants est(sont) recherché(s).

      On connaît plusieurs techniques de chromatographie à l'échelle industrielle, parmi lesquelles les procédés multicolonnes de type SMB (Simulated Moving Bed ou Lit Mobile  
20 Simulé) et VARICOL®.

      Le procédé de SMB fait appel à la simulation d'un contre-courant d'un lit et de fluide, notamment par application de la technologie initialement développée par UOP (US-P-2985589 ; US-P-3291726 et US-P-3266604). Ainsi, les points d'injection  
25 de la charge et de l'éluant sont déplacés périodiquement, de même que les points de soutirage de l'extrait et du raffinat. Le déplacement est synchrone, ce qui fait que les différents points d'alimentation et de soutirage sont déplacés de manière simultanée.

30        Le procédé VARICOL®, procédé fondamentalement différent du SMB, utilise des déplacements asynchrones des différents points d'alimentation et de soutirage. On rappellera que ce dispositif et procédé associé sont décrits notamment dans le document WO-A-0025885. Ce document décrit un procédé de  
35 séparation d'au moins un composant d'un mélange le contenant, dans un dispositif présentant un ensemble de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques

contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, la boucle comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extrait, dans lequel  
5 on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une zone chromatographique, le procédé étant caractérisé en ce qu'au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés d'un même nombre de colonnes ou tronçons de  
10 colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne, dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle et en ce que, au cours de ladite période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage  
15 à des temps différents de manière que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable.

Les deux techniques ci-dessus font appel à un procédé multicolonnes, dont la performance est le facteur limitant en tant que procédé compétitif vis-à-vis de techniques de  
20 purification classiques (par ex. cristallisation, extraction, etc.).

En outre, la productivité d'un procédé chromatographique est généralement limitée par la capacité du support chromatographique (nombre de sites d'adsorption du support).  
25 La plupart des applications en chromatographie préparative impliquent l'utilisation de conditions d'injection pour lesquelles les effets de surcharge se font ressentir: la quantité injectée est maximisée jusqu'à ce que les effets de saturation du support limitent la séparation des espèces  
30 injectées.

Il existe donc un besoin d'améliorer la performance des systèmes multicolonnes, soit par une productivité supérieure pour une pureté identique des produits purifiés ou par une pureté supérieure des produits avec une quantité injectée  
35 identique.

US-P-5387347 décrit un procédé multicolonnes mettant en oeuvre une étape de concentration. Cette étape implique un

soutirage d'une partie du liquide circulant correspondant à au moins le double du débit de la charge. Ce soutirage (sans réinjection) est mis en oeuvre immédiatement avant l'injection de la charge.

5 Rien dans ce document n'enseigne ni ne suggère l'invention.

L'invention a donc pour objet un procédé de séparation par chromatographie multicolonne produisant au moins deux  
10 fractions, comprenant les étapes suivantes, en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III : (i) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ; (ii) on concentre cette partie ; et (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.

15 Selon un mode de réalisation, on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.

Selon un mode de réalisation, on réinjecte partiellement la partie concentrée.

20 Selon une variante, on réinjecte entre 50 et 99.5 % de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98 %.

Selon une variante, on réinjecte totalement la partie concentrée.

Selon un mode de réalisation, le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.

25 Selon un mode de réalisation préféré, le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.

Selon une variante, la séparation par chromatographie est du type SMB.

30 Selon une autre variante, la séparation par chromatographie est du type VARICOL.

L'invention a également pour objet un dispositif de chromatographie comprenant: (i) une pluralité de colonnes de séparation; (ii) un point de soutirage en sortie desdites  
35 colonnes pour soutirer au moins une partie du flux de sortie d'une colonne ; (iii) un dispositif de concentration de ladite partie ; et (iv) un point de réinjection immédiatement après

le point de soutirage pour réinjecter au moins partiellement la partie concentrée.

Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une vanne entre les points de soutirage et de réinjection.

5        Selon un mode de réalisation, le dispositif comprend une collecte partielle de la partie concentrée.

Selon un mode de réalisation, le dispositif de concentration est un évaporateur.

10       Selon une variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type SMB.

Selon une autre variante, la pluralité de colonnes de séparation est du type VARICOL.

Le dispositif selon l'invention est adapté pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

15

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention vont maintenant être décrits en détail dans l'exposé qui suit et qui est donné en référence aux figures annexées dans lesquelles :

20       - la figure 1 représente schématiquement un procédé chromatographique continu à contre-courant réel : le Lit Mobile vrai.

- la figure 2 représente schématiquement un dispositif selon l'invention.

25       En référence à la figure 1, on décrit le procédé classique à contre-courant 4 zones, à savoir le Lit Mobile Vrai. Selon ce principe, les solides tournent continûment dans une boucle fermée, entre des points fixes d'introduction de charge et d'éluant et de soutirage d'extrait et de raffinat. On  
30 distingue alors les 4 zones suivantes :

- Zone 1 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'éluant et d'extrait ;

- Zone 2 : Tout ce qui se situe entre les lignes d'extrait et de charge ;

35       - Zone 3 : Tout ce qui se situe entre les lignes de charge et de raffinat ; et

- Zone 4 : Tout ce qui se situe entre les lignes de raffinat et d'éluant.

Le débit de solide est constant dans tout le système, mais, du fait des débits d'entrées/sorties, le débit de  
5 liquide varie selon la zone :  $Q_I$ ,  $Q_{II}$ ,  $Q_{III}$  et  $Q_{IV}$  étant les débits respectifs dans les zones I, II, III et IV.

Le principe du Lit Mobile Simulé, rappelé brièvement supra, opère par déplacement des points d'entrée et de sortie à intervalles fixes dans un système multicolonne. Ce procédé  
10 est défini par les principales caractéristiques suivantes :

1. des zones définies par la position des lignes entrées/sorties ;
2. un nombre fixé de colonnes par zone ;
3. des zones de longueur fixée ; et
- 15 4. un déplacement synchronisé de toutes les lignes entrées/sorties.

(Les caractéristiques 2, 3 et 4 sont dues au fait que le Lit Mobile Simulé simule le comportement du Lit Mobile Vrai).

Dans le procédé dit VARICOL®, l'idée de base est de  
20 modifier le Lit Mobile Vrai présenté supra dans le but de permettre une variation de la longueur de zones dans le temps.

Contrairement au Lit Mobile Vrai, les longueurs de zone ne sont plus fixes mais varient dans le temps. Dans un mode de réalisation, ces variations peuvent être périodiques de  
25 manière à ce que le système retrouve sa position initiale après un temps donné. (A cause de la variation de la longueur de la zone, à l'inverse du Lit Mobile Vrai, ce système n'est pas stationnaire et la vitesse du solide n'est pas constante par rapport aux lignes d'entrées/sorties).

30 Lors de la mise en oeuvre d'un procédé VARICOL®, les longueurs de zones oscillent continuellement d'une colonne, l'augmentation de la longueur d'une zone étant compensée par la diminution de la suivante. Pour d'autres mises en oeuvre, l'augmentation de longueur d'une zone peut par exemple être  
35 compensée par la diminution de la zone opposée, mais d'autres réalisations sont possibles.

Les différences du système VARICOL® par rapport au procédé du Lit Mobile Simulé sont alors :

1. les longueurs de zone ne sont pas constantes ;
2. le nombre des colonnes par zone n'est pas constant dans le temps ;
3. les lignes d'entrées/sorties ne sont pas déplacées simultanément ;
4. le débit de solide simulé par le procédé VARICOL® n'est pas constant par rapport aux lignes d'entrées/sorties.

Comme expliqué, une mise en oeuvre préférée du procédé VARICOL est périodique (période  $\Delta t$ ), afin qu'après un temps donné, le système retrouve sa configuration initiale. Pendant cette période, le nombre de colonnes dans chaque zone a été varié, et à des fins de commodité, il peut être utile de définir un nombre moyen de colonnes par zone :

<Nb1> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone I pendant une période

<Nb2> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 2 pendant une période

<Nb3> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 3 pendant une période

<Nb4> = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 4 pendant une période.

De même un système de Lit Mobile Simulé peut être présenté par :

SMB:  $Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

On peut représenter le VARICOL® par :

VARICOL®  $<Nb1>/<Nb2>/<Nb3>/<Nb4>$

(Cependant, alors que le nombre de colonnes par zone a une réelle signification pour les systèmes SMB, les nombres moyens (habituellement non entiers) n'ont aucune signification technique et sont simplement utilisés par commodité pour le procédé VARICOL).

En référence à la figure 2, on décrit un dispositif comprenant 6 colonnes. Les zones I, II, III et IV sont



définies entre les différents points d'injection et de  
soutirage, comme indiqué supra. Le dispositif selon  
l'invention comprend une ouverture de la boucle de colonnes.  
On pourrait aussi n'avoir qu'une ouverture de boucle  
5 partielle. Ceci peut être géré à l'aide par exemple d'une  
vanne située entre les points de soutirage et d'injection.

Le flux collecté en sortie de la colonne située en amont  
du point d'ouverture de la boucle est concentré de manière  
continue ou discontinue, par exemple par un procédé  
10 d'évaporation. La solution concentrée est alors partiellement  
(par exemple entre 50 et 99.5 %, de préférence 70 à 98 %) ou  
totalement réinjectée à l'entrée de la colonne en aval du  
point d'ouverture. Ce point d'ouverture est commuté  
régulièrement afin de conserver la même position relativement  
15 aux zones du procédé. Le taux de réinjection est défini par  
rapport aux fractions. L'ouverture de la boucle en vue  
d'effectuer une concentration peut également être appliquée  
aux procédés multicolonne possédant déjà une ouverture de  
boucle en un point quelconque.

20 Selon la méthode de concentration utilisée, le flux  
collecté, concentré et réinjecté peut nécessiter un  
réajustement de sa composition en éluant (par exemple si  
celui-ci n'est pas un solvant pur).

Dans le cas de la figure 2, l'ouverture est en aval de la  
25 zone I. Ce mode de réalisation est avantageux, notamment dans  
le cas particulier d'une isotherme d'adsorption de type  
Langmuir présentant un effet de saturation compétitif du  
nombre de sites du support chromatographique. Le flux collecté  
est alors concentré et partiellement réinjecté sur la colonne  
30 en aval (entrée de la zone II). La fraction du flux concentré  
qui n'est pas réinjectée est collectée : elle correspond à de  
l'extrait concentré (produit le plus retenu purifié).

Dans le cas représenté (ouverture de boucle en aval de la  
zone I), le nouveau procédé est caractérisé par le taux de  
35 concentration du flux concentré collecté F :

-  $F = C_{\text{extconc}} / C_{\text{outZoneI}}$  ( $C_{\text{extconc}}$  et  $C_{\text{outZoneI}}$  étant les  
concentrations de l'extrait concentré collecté et du flux de

sortie de la zone I, respectivement). ( $C_{\text{extconc}}$  est aussi la concentration du flux d'injection de la zone II).

- Les débits d'éluant, de charge et de raffinat :  $Q_{\text{elu}}$ ,  $Q_{\text{feed}}$  et  $Q_{\text{raf}}$ , respectivement (le débit d'extrait dans un procédé classique serait  $Q_{\text{ext}}$ ).
- Le débit en entrée de la zone II,  $Q_{\text{II}}$ .
- Le débit en sortie de la zone I,  $Q_{\text{I}}$ .

Le débit d'extrait concentré collecté ( $Q_{\text{extconc}}$ ) est alors  
10 donné par le bilan matière sur le procédé, comme suit :

$$Q_{\text{extconc}} = (Q_{\text{elu}} + Q_{\text{feed}} - Q_{\text{raf}})/F + Q_{\text{II}}*(1/F-1)$$

(ou aussi  $Q_{\text{extconc}} = Q_{\text{I}}/F - Q_{\text{II}}$ )

Le taux T de réinjection indiqué plus haut est donné par  
15 la formule :

$$T = (Q_{\text{II}}*F)/Q_{\text{I}}$$

(ou aussi  $T = 1 - (Q_{\text{extconc}}*F)/Q_{\text{I}}$ )

Ce facteur F peut varier entre 1.1 et 10, de préférence  
20 entre 1.25 et 5.

Le procédé proposé permet la séparation de mélanges binaires. Il est donc particulièrement adapté aux séparations d'énantiomères ou à toute autre application destinée à séparer  
25 un mélange de deux espèces.

Le procédé peut également s'appliquer à des mélanges de plus de deux espèces. Le mélange est alors séparé en deux fractions à chaque étape dans le nouveau procédé. En fonction des besoins, plusieurs étapes de purification, par le nouveau  
30 procédé ou par un autre procédé, peuvent être mises en œuvre.

Le procédé selon l'invention est généralement continu ; les débits cités ci-dessus sont constants au cours du temps.

Dans certains cas, on peut être amené à réduire ou à stopper pendant une fraction de la période le débit d'extrait  
35 ou de raffinat en diminuant simultanément le débit d'éluant. Ceci peut être réalisé lorsque :

- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage d'extrait sont situés au même point (nombre de colonne en zone I temporairement nul, ce qui peut se produire lorsque le nombre de colonnes est faible et que le décalage des lignes d'alimentation et de soutirage est réalisé de manière asynchrone, dans le cas du procédé VARICOL®) : la collecte d'extrait peut alors être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité ;
- la ligne d'injection d'éluant et de soutirage de raffinat sont situés au même point (nombre de colonnes en zone IV temporairement nul) : la collecte de raffinat peut être réduite ou stoppée et le débit d'éluant diminué de la même quantité.

Ceci permet dans certains cas de diminuer la dilution des collectes et de réduire ainsi la consommation d'éluant du procédé (volume de solvant mis en jeu pour purifier une quantité donnée de produit).

De façon classique, l'éluant utilisé dans le procédé peut être un liquide, un fluide supercritique ou subcritique ou un gaz comprimé.

Le présent procédé s'applique à tout type de procédé chromatographique, y compris ceux couplant réaction et séparation. Un exemple d'un tel procédé est décrit dans la demande US2001/0031903A1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois en limiter la portée.

#### Exemple 1.

La séparation des énantiomères du Kétoprofène a été réalisée d'une part en SMB, et d'autre part avec le procédé selon l'invention. On a montré que le nouveau procédé permet soit d'obtenir de meilleures puretés à productivité constante, soit d'augmenter la productivité à puretés constantes.

La séparation est effectuée sur un pilote multicolonne continu utilisant 6 colonnes Ø 1x10 cm remplies de ChiralCel

10

OJ 20 $\mu$ m (Daicel). L'éluant est un mélange hexane/IPA/acide acétique 90/10/0.5 % v/v.

La solubilité du racémique dans l'éluant est d'environ 25 g/l à température ambiante.

5 La séparation a lieu à 25°C, une pureté optique de 99 % est visée à l'extract et au raffinat.

La répartition des colonnes, que ce soit en SMB ou dans le procédé selon l'invention, est la suivante :

- 1 colonne en zone I,
- 10 - 2 colonnes en zone II,
- 2 colonnes en zone III,
- 1 colonne en zone IV.

#### Performances obtenues en SMB.

15 Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Conc charge (g/l)	Q <sub>feed</sub> (ml/min)	Q <sub>elu</sub> (ml/min)	Q <sub>ext</sub> (ml/min)	Q <sub>raf</sub> (ml/min)	Q <sub>r</sub> (ml/min)
25	0.74	23.81	18.10	6.44	38.54

La période de commutation est 1.07 minutes.

20 Les puretés optiques obtenues sont 99.0 % à l'extract et 95.3 % au raffinat pour une productivité de 26.6 g de racémique injecté par jour.

#### Performances obtenues avec le procédé selon l'invention.

##### Cas A.

25 Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous (le débit de recyclage n'est plus indiqué, puisque la boucle est ouverte).

Conc charge (g/l)	Q <sub>feed</sub> (ml/min)	Q <sub>elu</sub> (ml/min)	F	Q <sub>raf</sub> (ml/min)	Q <sub>II</sub> (ml/min)
25	0.74	23.80	1.90	4.49	18.50

30 La période de commutation est 1.07 minutes.

Les puretés optiques obtenues sont 99.4 % à l'extract et 98.4 % au raffinat pour une productivité de 26.6 g de racémique

11

injecté par jour. On observe donc une amélioration à la fois de la pureté de l'extrait et de celle du raffinat par rapport au procédé SMB optimisé pour une même productivité.

5 Cas B.

Les conditions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Conc charge (g/l)	$Q_{feed}$ (ml/min)	$Q_{elu}$ (ml/min)	F	$Q_{raf}$ (ml/min)	$Q_{II}$ (ml/min)
25	1.13	23.79	1.89	3.77	19.26

La période de commutation est 0.95 minutes.

10 Les puretés optiques obtenues sont 99.1 % à l'extrait et 95.50 % au raffinat pour une productivité de 40.7 g de racémique injecté par jour. On observe donc une augmentation de productivité de 50 % par rapport au procédé SMB, tout en ayant une légère augmentation de la pureté du raffinat.

15

Le tableau suivant résume les débits dans les différentes zones.

Débit	SMB	Cas A	Cas B
$Q_I$	38.54	38.54	40.41
$Q_{II}$	20.44	18.50	19.26
$Q_{III}$	21.18	19.24	20.39
$Q_{IV}$	14.74	14.75	16.62
$Q_{extconc}$		1.77	2.13
T		91	90

REVENDICATIONS

1. Procédé de séparation par chromatographie multicolonne produisant au moins deux fractions, comprenant les étapes suivantes, en sortie de la zone d'extrait, zone I, ou de raffinat, zone III :
  - (i) on soutire au moins une partie du flux de sortie de ladite zone ;
  - (ii) on concentre cette partie ; et
  - (iii) on réinjecte au moins partiellement la partie concentrée.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on soutire la totalité du flux de sortie de ladite zone.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte partiellement la partie concentrée.
4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel on réinjecte entre 50 et 99.5 % de la partie concentrée, de préférence entre 70 et 98 %.
5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel on réinjecte totalement la partie concentrée.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel en ce que le facteur de concentration F est compris entre 1.1 et 10, de préférence entre 1.25 et 5.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, dans lequel le soutirage est effectué en aval de la zone d'extrait, zone I.
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séparation par chromatographie est du type SMB.

9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séparation par chromatographie est du type VARICOL.

5

10. Dispositif de chromatographie comprenant :

- (i) une pluralité de colonnes de séparation ;
- (ii) un point de soutirage en sortie desdites colonnes pour soutirer au moins une partie du flux de sortie d'une colonne ;
- (iii) un dispositif de concentration de ladite partie ;
- (iv) un point de réinjection immédiatement après le point de soutirage pour réinjecter au moins partiellement la partie concentrée.

10

15

11. Dispositif selon la revendication 10, comprenant une vanne entre les points de soutirage et de réinjection.

20

12. Dispositif selon la revendication 10 ou 11, comprenant une collecte partielle de la partie concentrée.

25

13. Dispositif selon l'une des revendications 10 à 12, dans lequel le dispositif de concentration est un évaporateur.

30

14. Dispositif selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que la pluralité de colonnes de séparation est du type SMB.

15. Dispositif selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que la pluralité de colonnes de séparation est du type VARICOL.

35

14

16. Dispositif selon l'une des revendications 10 à 15, pour la mise en œuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 9.



1/2

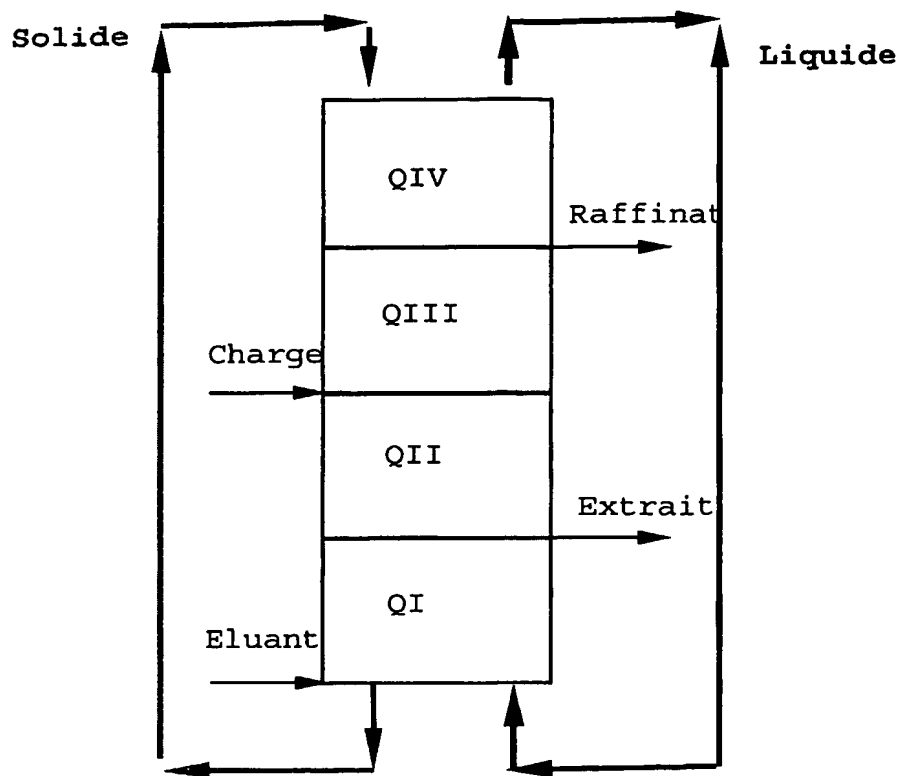


Fig.1

2/2

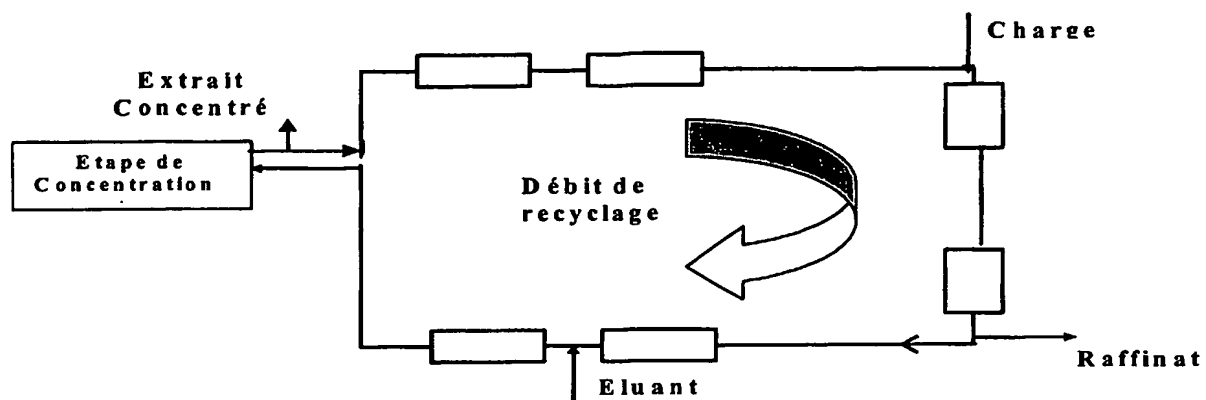


Fig.2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No  
PCT/FR 03/03227

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01D15/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 434 298 A (NEGAWA MASAKAZU ET AL) 18 July 1995 (1995-07-18)  column 6, line 65 - column 7, line 4 column 4, line 54 - line 56 column 5, line 65 - column 6, line 5	1-3,7,8, 10,13, 14,16
X	US 5 422 007 A (NICLOUD ROGER ET AL) 6 June 1995 (1995-06-06) column 6, line 34 - line 40; claims 1,4; figure 4A column 11, line 14 - line 20	1-3,7,8, 10,14,16
A	US 5 387 347 A (ROTHCHILD RONALD D) 7 February 1995 (1995-02-07) cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

21 April 2004

Date of mailing of the International search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hilgenga, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No  
PCT/FR 03/03227

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5434298	A	18-07-1995	JP 3010816 B2	21-02-2000
			JP 6239767 A	30-08-1994
			DE 69223037 D1	11-12-1997
			DE 69223037 T2	26-02-1998
			EP 0563388 A1	06-10-1993
			EP 0719749 A2	03-07-1996
			WO 9304022 A1	04-03-1993
			KR 9609561 B1	20-07-1996
			US 5434299 A	18-07-1995
			US 5498752 A	12-03-1996
			US 5763645 A	09-06-1998
US 5422007	A	06-06-1995	FR 2690630 A1	05-11-1993
			FR 2694208 A1	04-02-1994
			FR 2704158 A1	28-10-1994
			CA 2111084 A1	11-11-1993
			DE 69323382 D1	18-03-1999
			DE 69323382 T2	10-06-1999
			DK 592646 T3	20-09-1999
			EP 0592646 A1	20-04-1994
			ES 2130262 T3	01-07-1999
			WO 9322022 A1	11-11-1993
			JP 7500771 T	26-01-1995
			NO 934830 A	25-02-1994
US 5387347	A	07-02-1995	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document internationale No

PCT/FR 03/03227

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 B01D15/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 434 298 A (NEGAWA MASAKAZU ET AL) 18 juillet 1995 (1995-07-18)  colonne 6, ligne 65 - colonne 7, ligne 4 colonne 4, ligne 54 - ligne 56 colonne 5, ligne 65 - colonne 6, ligne 5 -----	1-3, 7, 8, 10, 13, 14, 16
X	US 5 422 007 A (NICOUUD ROGER ET AL) 6 juin 1995 (1995-06-06) colonne 6, ligne 34 - ligne 40; revendications 1, 4; figure 4A colonne 11, ligne 14 - ligne 20 -----	1-3, 7, 8, 10, 14, 16
A	US 5 387 347 A (ROTHCHILD RONALD D) 7 février 1995 (1995-02-07) cité dans la demande -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 avril 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hilgenga, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche internationale No

PCT/FR 03/03227

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5434298	A	18-07-1995	JP 3010816 B2	21-02-2000
			JP 6239767 A	30-08-1994
			DE 69223037 D1	11-12-1997
			DE 69223037 T2	26-02-1998
			EP 0563388 A1	06-10-1993
			EP 0719749 A2	03-07-1996
			WO 9304022 A1	04-03-1993
			KR 9609561 B1	20-07-1996
			US 5434299 A	18-07-1995
			US 5498752 A	12-03-1996
			US 5763645 A	09-06-1998
US 5422007	A	06-06-1995	FR 2690630 A1	05-11-1993
			FR 2694208 A1	04-02-1994
			FR 2704158 A1	28-10-1994
			CA 2111084 A1	11-11-1993
			DE 69323382 D1	18-03-1999
			DE 69323382 T2	10-06-1999
			DK 592646 T3	20-09-1999
			EP 0592646 A1	20-04-1994
			ES 2130262 T3	01-07-1999
			WO 9322022 A1	11-11-1993
			JP 7500771 T	26-01-1995
			NO 934830 A	25-02-1994
US 5387347	A	07-02-1995	AUCUN	

PROCESS AND APPARATUS FOR CHROMATOGRAPHY COMPRISING A  
CONCENTRATION STEP

5       The present invention relates to a process and apparatus for chromatography, allowing improved productivity.

Preparative chromatography is employed as a method for purifying mixtures, in particular pharmaceutical mixtures. For example, present-day chromatography methods can be schematized  
10 as the separation of two or several "components" of a feed or mixture to be purified. Using a solvent and a chromatography bed, two or more fractions are obtained. In one particular mode, two fractions are obtained the first having a first "component" and the other a second "component". One of the  
15 two, and more rarely both, component(s) is/are the one(s) looked for.

Several chromatography techniques on an industrial scale are known, including the multi-column SMB (simulated moving bed) and Varicol® types.

20       The SMB process calls on the use of simulation of counter-flow of the bed and fluid, notably by application of the technology initially developed by UOP (United States Patents 2,985,589, 3,291,726 and 3,266,604). Thus, the points of introduction of the feed and eluting agent are periodically  
25 displaced, as are the points at which the extract and raffinate are drawn off. Displacement is synchronous, meaning that the various feed and draw-off points are displaced simultaneously.

30       The so-called Varicol® process which is fundamentally different from SMB, employs asynchronous displacement of the various feed and draw-off points. We can mention that this apparatus and the process associated therewith are notably disclosed in International Application WO-A-0025885. That document discloses a separation method for at least one  
35 component from a mixture containing it, in apparatus having a set of chromatography columns or sections of chromatography columns containing an absorbent, arranged in series and in a

loop, the loop having at least one feed injection point, a point for drawing-off the raffinate, a point for injecting an eluting agent and a point for drawing-off the extract, in which a chromatography zone is determined between an injection and draw-off point or vice-versa, the process being characterised in that at the end of a given time period, all the injection and draw-off points are shifted by the same number of columns or column sections, advantageously by one column or columns section, in a given direction defined with respect to that of the flow of a main fluid circulating through the loop and in that, during said period, the various injection and draw-off points are shifted at different points in time whereby the length of the zones defined by said different points is variable.

Both the above techniques call on the use of a multi-column process the performance of which is a limiting factor as regards a process that is competitive with conventional purification techniques (for example, crystallization, extraction, etc).

Further, the productivity of a chromatography process is generally limited by the capacity of the chromatographic carrier (number of absorption sites on the carrier). The majority of preparative chromatographic applications involve the use of injection conditions for which the effects of overload are felt: the amount injected is maximized up to the point where the effects of saturation of the carrier limit separation of the species injected.

There is consequently a need to improve the performance of multi-column systems, either through greater productivity for identical purity of the purified products or through higher purity of the products with an identical injected amount.

United States Patent 5,387,347 discloses a multi-column process implementing a concentration step. This step involves drawing off part of the liquid circulating corresponding to at least twice the feed throughput. This drawing off (without reinjection), is implemented immediately prior to injecting the feed.



There is nothing in that document teaching or suggesting the present invention.

The invention thus provides a multi-column chromatography separation process producing at least two fractions, comprising the following steps, at the outlet from the extract zone, zone I, or raffinate zone, zone III: (i) at least a part of the outlet flow rate from said zone is drawn off; (ii) said part is concentrated; and (iii) the concentrated part is at least partially reinjected.

According to one embodiment, the totality of the outlet flow rate from said zone is drawn off.

According to another embodiment, the concentrated part is partially reinjected.

According to another embodiment, between 50 and 99.5% of the concentrated part, preferably between 70 and 98%, is reinjected.

Alternatively, the concentrated part is totally reinjected.

According to one embodiment, a concentration factor  $F$  is comprised between 1.1 and 10, preferably between 1.25 and 5.

According to another embodiment, drawing-off is performed downstream of the extract zone, zone I.

In one embodiment, the chromatography separation is of the SMB type.

In another embodiment, the chromatography separation is of the Varicol type.

There is also provided chromatography apparatus comprising: (i) a plurality of separation columns; (ii) a drawing off point at the outlet from said columns for drawing off at least a part of the outlet flow rate from a column; a device for concentrating said part; (iii) a reinjection point immediately after the drawing off point for reinjecting at least partially the concentrated part.

The apparatus preferably comprises a valve between the drawing-off and reinjection points.

In one embodiment, the apparatus comprises partial collection of the concentrated part.

According to another embodiment, the concentration device is an evaporator.

In one embodiment, the plurality of separation columns is of the SMB type.

5 In an alternative embodiment, the plurality of separation columns is of the Varicol type.

The apparatus is adapted for carrying out the process of the invention.

10 Further characteristics and advantages of the invention will now be described in detail below with reference to the attached drawings in which:

Figure 1 is a diagrammatic view of an actual continuous counter-current chromatographic process: the "true moving bed",

15 - Figure 2 is a diagrammatic view of apparatus of the invention.

With reference to Figure 1 a conventional 4-zone counter-flow process, i.e. the "true moving bed" is described. According to that principle, the solids rotate continuously in a closed loop between fixed points for introducing the feed, eluting agent and for drawing off the extract and raffinate. The following four zones are then distinguished:

- zone 1: everything located between the eluting agent and extract lines;

25 - zone 2: everything located between the extract and feed lines;

- zone 3: everything located between the feed and raffinate lines; and

30 Zone 4: everything located between the raffinate and eluting agent lines.

The solid flow rate is constant throughout the system but, in view of the inlet/outlet flow rates, the liquid flow rate varies depending on the zone: QI, QII, QIII and QIV being the respective flow rates in the zones I, II, III and IV.

35 The principle of the simulated moving bed, reviewed briefly above, operates by shifting the inlet and outlet

points at fixed intervals in a multi-column system. This process is defined by the following main characteristics:

1. Zones defined by the position of the inlet/outlet lines;

2. A fixed number of columns per zone;

3. Fixed length zones; and

4. Synchronized displacement of all the inlet/outlet lines.

(The characteristics 2,3 and 4 are due to the fact that the simulated moving bed simulates the behavior of the "true" moving bed).

In the so-called Varicol® process, the basic idea is to modify the true moving bed discussed above with an aim to allowing variation over time of zone length.

Contrary to the true moving bed, zone lengths are no longer fixed but vary over time. In one embodiment, these variations can be periodic so that the system comes back to its original position after a given time. (Due to variation in zone length, unlike the "true" moving bed, this system is not stationary and solid speed is not constant with respect to the inlet/outlet lines).

When a Varicol® process is implemented, zone lengths oscillate continuously by one column, the increase in the length of one zone been compensated for by decrease in that of the next one. For other implementations, increase in length of one zone can for example be compensated for by a decrease in the opposite zone, but other implementations are possible.

The differences between the Varicol® system and the simulated moving bed process are then:

1. Zone lengths are not constant;

2. Column number per zone is not constant over time;

3. The inlet/outlet lines are not displaced simultaneously;

4. Solid flow rate simulated by the Varicol® process is not constant with respect to the inlet/outlet lines.

As explained, a preferred implementation of the Varicol process is periodic (period  $\Delta t$ ), so that after a given time,

this system returns to its original configuration. During this time, the number of columns in each zone has been varied, and for commodity purposes, it can be useful to define a mean number of columns per zone:

5       <Nb1>: mean number of columns contained in zone 1 during one period

          <Nb2>: mean number of columns contained in zone 2 during one period

10       <Nb3>: mean number of columns contained in zone 3 during one period

          <Nb4>: mean number of columns contained in zone 4 during one period.

Similarly, a simulated moving bed system can be represented by:

15       SMB:               Nb1/Nb2/Nb3/Nb4

The Varicol® system can be represented by:

VARICOL® <Nb1>/<Nb2>/<Nb3>/<Nb4>

20       (Nevertheless, whereas the number of columns per zone has a real meaning for SMB systems, the mean numbers (generally not whole numbers) have no technical meaning and are simply employed for commodity purposes for the Varicol process).

25       With reference to Figure 2, apparatus comprising six columns is described. Zones I, II, III and IV are defined between the various points of injection and drawing-off, as indicated above. The apparatus according to the invention comprises a break in the column loop. One could also only have a partial loop break. This can be typically managed using a valve located between the draw-off and injection points.

30       The flow collected at the outlet from the column located upstream of the point where the loop is broken is continuously or discontinuously concentrated, for example using an evaporation process. The concentrated solution is then partially (for example between 50 and 99.5%, preferably 70-98%) or totally reinjected to the inlet to the column  
35       downstream of the break point. This break point is regularly switched in order to preserve the same position relative to the zones of the process. The reinjection rate is defined with

respect to the fractions. The break in the loop with a view to performing concentration can also be applied to multi-column processes already having a break in the loop at any point whatsoever.

5 According to the method of concentration used, the flow collected, concentrated and reinjected may necessitate readjustment of the composition in eluting agent (for example, if the latter is not a pure solvent).

10 In the case of Figure 2, the break is downstream of zone I. This embodiment is advantageous notably in the particular case of a Langmuir type absorption isotherm having a competitive saturation effect for the number of sites on the chromatographic carrier. The flow collected is then concentrated and partially reinjected into the column  
15 downstream (inlet to Zone II). That fraction of the concentrated flow which is not reinjected is collected: it corresponds to concentrated extract (most retained product purified).

20 In the case illustrated (break in loop downstream of zone I), the new process is characterised by the concentrated flow concentration rate F:

-  $F = C_{\text{extconc}} / C_{\text{outZoneI}}$  ( $C_{\text{extconc}}$  and  $C_{\text{outZoneI}}$  being the concentrations of the concentrated extract collected and of the outlet flow from zone I, respectively). ( $C_{\text{extconc}}$  is also the  
25 concentration of the injection flow to zone II).

- the eluting agent, feed and raffinate flow rates: :  $Q_{\text{elu}}$ ,  $Q_{\text{feed}}$  and  $Q_{\text{raf}}$ , respectively (the extract flow rate in a conventional process would be  $Q_{\text{ext}}$ ).  
- the input flow rate to zone II,  $Q_{\text{II}}$ .  
30 - the outlet flow rate from zone I,  $Q_{\text{I}}$ .

The concentrated extract flow rate collected ( $Q_{\text{extconc}}$ ) is now given by the material balance on the process, as follows:

$Q_{\text{extconc}} = (Q_{\text{elu}} + Q_{\text{feed}} - Q_{\text{raf}}) / F + Q_{\text{II}} * (1/F - 1)$   
35 (or also  $Q_{\text{extconc}} = Q_{\text{I}} / F - Q_{\text{II}}$ )

The reinjection rate T indicated above is given by:

$$T = (Q_{II} * F) / Q_I$$

(or also  $T = 1 - (Q_{extconc} * F) / Q_I q$ ). This factor F can vary between 1.1 and 10, preferably between 1.25 and 5.

5        The disclosed process allows separation of binary mixtures. It is consequently particularly adapted to separation of enantiomers or to any other application designed to separate a mixture of two species.

10        The process can also be applied to mixtures of more than two species. The mixture is then separated into two fractions at each step in the new process. Depending on requirements, several purification steps, by a new process or another process, can be implemented.

15        The process according to the invention is generally continuous; the flow rates given above are constant over time.

      In certain cases, one can also be led to reduce or stop, over a fraction of the period, the extract or raffinate flow rate while simultaneously decreasing the eluting agent flow rate. This can be achieved since:

20        - as the lines for injecting eluting agent and drawing-off extract are located at the same point (column number in Zone I temporarily zero, which can happen when the number of columns is small and the offset of feed and draw-off lines is performed asynchronously, in the case of the Varicol process):  
25        the collection of extract can then be reduced or stopped and the eluting agent flow rate diminished by the same amount;

30        - the line for injecting eluting agent and drawing off raffinate are located at the same point (number of columns in zone IV temporally 0): raffinate collection can be reduced or stopped and the flow rate of eluting agent decreased by the same amount.

35        This allows, in certain cases, the dilution of what is collected to be decreased thereby reducing eluting agent consumption for the process (amount of solvent employed for purifying a given amount of product).

Conventionally, the eluting agent employed in the process can be a liquid, a super-or sub-critical fluid or a compressed gas.

The present process applies to any type of chromatography process, including those that couple reaction and separation. An example of such a process is disclosed in United States Patent Application 2001/0031903A1.

The following examples illustrate the present invention without however limiting the scope thereof.

#### Example 1

The separation of the enantiomers of Ketoprofene was performed firstly using SMB and secondly using the process of the invention. We show that the new process makes it possible either to obtain higher purity at constant productivity, or to increase productivity at constant purity.

Separation is performed on a continuous multi-column pilot employing six 1x10 cm diam. columns filled with 20 $\mu$ m ChiralCel OJ (Daicel). The eluting agent was a hexane/IPA/acetic acid mixture 90/10/0.5 % v/v.

Racemic solubility in the eluting agent was around 25 g/l at ambient temperature.

Separation took place at 25°C, optical purity of 99% was aimed at for the extract and raffinate.

Column distribution, both in SMB and in the process of the invention, was as follows:

- one column in zone I,
- two columns in zone II,
- two columns in zone III,
- one column in zone IV.

#### Performance obtained with SMB

The conditions are given in the table below.

Feed conc (g/l)	Q <sub>feed</sub> (ml/min)	Q <sub>elu</sub> (ml/min)	Q <sub>ext</sub> (ml/min)	Q <sub>raf</sub> (ml/min)	Q <sub>I</sub> (ml/min)
25	0.74	23.81	18.10	6.44	38.54

The switch-over period was 1.07 minutes.

Optical purities obtained were 99.0 % for the extract and 95.3 % for the raffinate with a productivity of 26.6 g racemic injected per day.

Performance obtained with the process of the invention

Case A

The conditions are given in the table below (the recycling flow rate is not indicated since the loop is open).

Feed conc (g/l)	Q <sub>feed</sub> (ml/min)	Q <sub>elu</sub> (ml/min)	F	Q <sub>raf</sub> (ml/min)	Q <sub>rr</sub> (ml/min)
25	0.74	23.80	1.90	4.49	18.50

The switch-over period was 1.07 minutes.

Optical purities obtained were 99.4% for the extract and 98.4% for the raffinate for a productivity of 26.6 g racemic injected per day. We can note an improvement both in extract purity and raffinate purity compared to the optimized SMB process for the same productivity.

Case B

The conditions are given in the table below.

Feed conc (g/l)	Q <sub>feed</sub> (ml/min)	Q <sub>elu</sub> (ml/min)	F	Q <sub>raf</sub> (ml/min)	Q <sub>rr</sub> (ml/min)
25	1.13	23.79	1.89	3.77	19.26

The switch-over period was 0.95 minutes.

Optical purities obtained were 99.1% for the extract and 95.50% for the raffinate for a productivity of 40.7 g racemic injected per day. We can note a 50% increase in productivity compared to the SMB process, accompanied by a slight improvement in raffinate purity.

The table below summarizes the flow rates in the various zones.



Flow rate	SMB	Case A	Case B
$Q_I$	38.54	38.54	40.41
$Q_{II}$	20.44	18.50	19.26
$Q_{III}$	21.18	19.24	20.39
$Q_{IV}$	14.74	14.75	16.62
$Q_{extconc}$		1.77	2.13
T		91	90

CLAIMS

1. A multi-column chromatography separation process  
producing at least two fractions, comprising the  
5 following steps, at the outlet from the extract zone,  
zone I, or raffinate zone, zone III:
  - (i) at least a part of the outlet flow rate from said  
zone is drawn off;
  - (ii) said part is concentrated; and
  - 10 (iii) the concentrated part is at least partially  
reinjecte
2. The process according to claim 1, in which the totality  
of the outlet flow rate from said zone is drawn off.
- 15 3. The process according to claim 1 or 2, in which the  
concentrated part is partially reinjecte
4. The process according to claim 3, in which between 50  
20 and 99.5 % of the concentrated part, preferably between  
70 and 98%, is reinjecte
5. The process according to claim 1 or 2, in which the  
concentrated part is totally reinjecte
- 25 6. The process according to one of Claims 1-5, in which a  
concentration factor F is comprised between 1.1 and 10,  
preferably between 1.25 and 5.
- 30 7. The process according to one of Claims 1-6, in which  
drawing-off is performed downstream of the extract  
zone, zone I.
- 35 8. The process according to one of Claims 1-7,  
characterised in that the chromatography separation is  
of the SMB type.

9. The process according to one of Claims 1-7, characterised in that the chromatography separation is of the Varicol type.

5 10. Chromatography apparatus comprising:

i. a plurality of separation columns;

ii. a drawing-off point at the outlet from said columns for drawing off at least a part of the outlet flow rate from a column;

10 iii. a device for concentrating said part;

iv. a reinjection point immediately after the drawing-off point for reinjecting at least partially the concentrated part.

15 11. The apparatus according to claim 10, comprising a valve between the drawing-off and reinjection points.

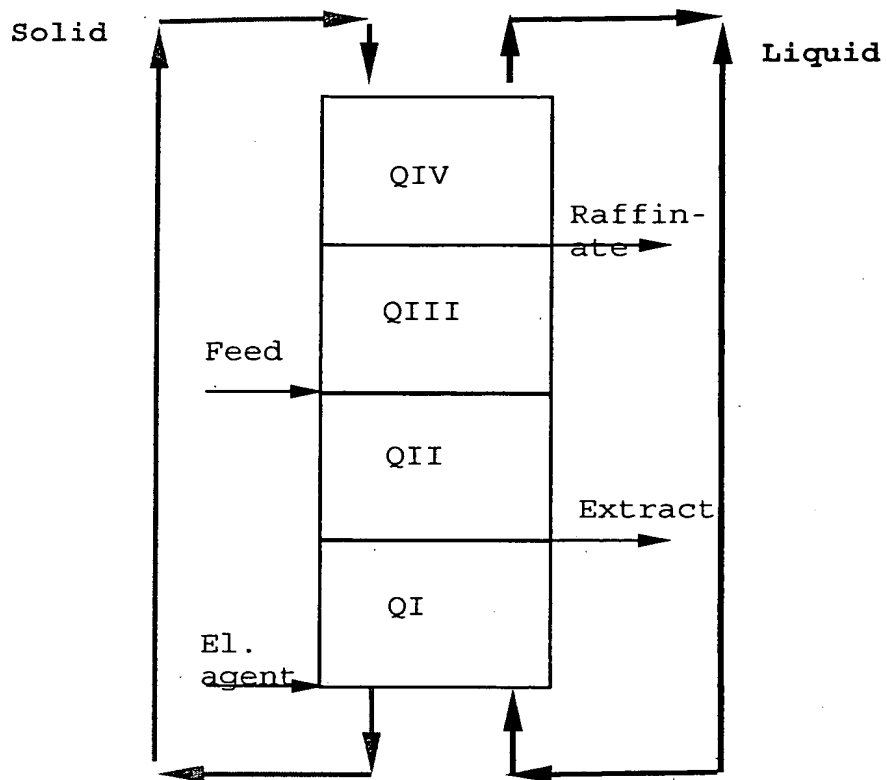
12. The apparatus according to claim 10 or 11, comprising partial collection of the concentrated part.

20 13. The apparatus according to one of claims 10-12, in which the concentration device is an evaporator.

25 14. The apparatus according to one of claims 10-13, characterised in that the plurality of separation columns is of the SMB type.

30 15. The apparatus according to one of claims 10-13, characterised in that the plurality of separation columns is of the Varicol type.

35 16. The apparatus according to one of claims 10-15, for carrying out the process according to one of claims 1-9.



5

FIG. 1

5

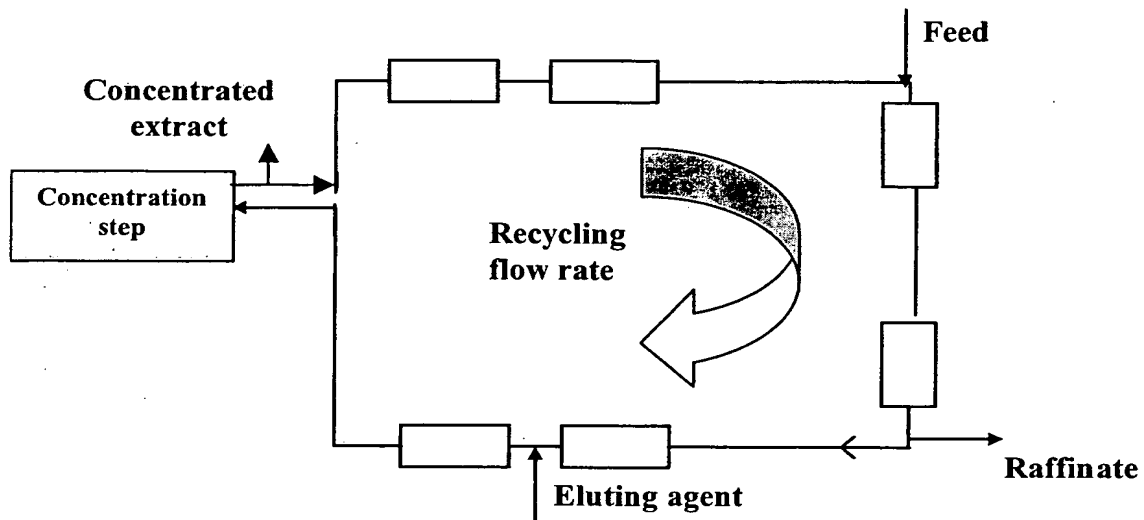


FIG. 2

10